

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 23 JUL 2001

WIPO

PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA33583-WO Th	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04014	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 25/10/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.07.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Beeck, M Tel. Nr. +49 89 2399 8473 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-33 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1,4-9.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1,4-9 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-10
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-10
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	2,3,10
	Nein: Ansprüche	1,4-9 siehe Abschnitte III und V

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ABSCHNITT III:

Die Ansprüche 1 und 4 bis 9 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die **gewerbliche Anwendbarkeit** des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

ABSCHNITT V:

- 1) Das Dokument WO 97 09331 beschreibt bereits cyclische Depsipeptide, in deren Ringstruktur ein Piperazinring eingearbeitet ist (siehe S. 4, Zeile 5, S. 6, Zeile 21, und die Patentansprüche 1 und 35), und die als endoparasitizide Mittel verwendet werden.

Daher ist der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 10 nicht mehr neu.

- 2) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1 und 4 bis 9 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ABSCHNITT VI:

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
EP 1 028 126	16.8.2000	4.8.1999	4.8.1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9

Applicant's or agent's file reference LEA33583-WO Th	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/04014	International filing date (day/month/year) 04 May 2000 (04.05.00)	Priority date (day/month/year) 12 May 1999 (12.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/00		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 25 October 2000 (25.10.00)	Date of completion of this report 19 July 2001 (19.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

CT/EP00/04014

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-33, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 1-10, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

CT/EP00/04014

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1,4-9

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1,4-9
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See annex

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

CT/EP00/04014

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
EP 1 028 126	16 August 2000 (16.08.2000)	04 August 1999 (04.08.1999)	04 August 1998 (04.08.1998)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT 00/04014

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1.

Claims 1 and 4 to 9 relate to subject matter that, in the examiner's opinion, falls under PCT Rule 67.1 (iv). Therefore no expert report is given on the **industrial applicability** of the subject matter of said claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PC P 00/04014

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	2, 3, 10	YES
	Claims	1, 4-9 see Boxes III and V.2	NO

2. Citations and explanations

WO 97/09331 has already described cyclic depsipeptides in which the ring structure incorporates a piperazine ring - see page 4, line 5; page 6, line 21; Claims 1 and 35 - and which are used as endoparasitocidal agents.

Therefore the subject matter of Claims 1 to 10 is not novel.

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing whether the subject matter of the present Claims 1 and 4 to 9 is industrially applicable.

Patentability can also depend upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable the subject matter of claims which disclose the medical use of a compound; industrial applicability can be acknowledged, however, for claims which disclose a first medical use of a known compound and the use of such a compound for the manufacture of a pharmaceutical for a new medical use.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA33583-WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 04014	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/05/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/05/1999
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**ENDOPARASITIZIDE SYNERGISTISCHE KOMBINATION ENTHALTEND CYCLISCHEN
DEPSIPEPTIDEN UND PIPERAZINEN**

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGESTANDES
 IPK 7 A61K31/495 A61K38/15

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, PAJ, EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. (1) ET AL: "The effect of the cyclic depsipeptide Bay 44-44 is synergistically enhanced by the GABA agonist piperazine - indicating a new neuropharmacological action." EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, (2000) VOL. 12, NO. SUPPLEMENT 11, PP. 43. PRINT. MEETING INFO.: MEETING OF THE FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES BRIGHTON, UK JUNE 24-28, 2000 , XP000964691 Zusammenfassung --- -/--	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie ---

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 275 (C-610), 23. Juni 1989 (1989-06-23) & JP 01 071865 A (NICHIBAI BOEKI KK;OTHERS: 01), 16. März 1989 (1989-03-16) Zusammenfassung ---	1-10
E	EP 1 028 126 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO) 16. August 2000 (2000-08-16) Ansprüche 1,4 Seite 2 ---	1-10
Y	ZA 8 402 571 A (MERCK & CO INC) 27. November 1985 (1985-11-27) Seite 4; Anspruch 1; Beispiel 7 ---	1-10
Y	US 5 589 503 A (MENCKE NORBERT ET AL) 31. Dezember 1996 (1996-12-31) Zusammenfassung; Anspruch 1 ---	1-10
Y	DE 195 20 275 A (BAYER AG) 5. Dezember 1996 (1996-12-05) Zusammenfassung; Anspruch 1 ---	1-10
Y,P	GEARY T G ET AL: "Frontiers in anthelmintic pharmacology." VETERINARY PARASITOLOGY, (1999 AUG 1) 84 (3-4) 275-95. REF: 98 , XP000961795 Zusammenfassung Seite 287 -Seite 288 ---	1-10
X	WO 97 09331 A (UPJOHN CO ;LEE BYUNG HYUN (US); DUTTON FRED E (US); MCWHORTER WILL) 13. März 1997 (1997-03-13) Seite 4, Zeile 5-10 Seite 6, Zeile 18-22; Ansprüche 1,35 ---	1-10
A	EP 0 718 293 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 26. Juni 1996 (1996-06-26) Zusammenfassung ---	1-10
A	WO 98 37088 A (BONSE GERHARD ;JESCHKE PETER (DE); BAYER AG (DE); HARDER ACHIM (DE) 27. August 1998 (1998-08-27) Seite 49 -Seite 57; Ansprüche 11,12 -----	1-10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04014

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 01071865 A	16-03-1989	NONE	
EP 1028126 A	16-08-2000	WO 0008047 A	17-02-2000
ZA 8402571 A	27-11-1985	NONE	
US 5589503 A	31-12-1996	DE 4400464 A AU 685535 B AU 8159294 A CN 1121429 A CZ 9500061 A EP 0662326 A FI 950091 A HU 69180 A IL 112285 A JP 7223951 A NO 950093 A NZ 270300 A PL 306709 A RU 2124364 C SK 3195 A ZA 9500136 A	13-07-1995 22-01-1998 20-07-1995 01-05-1996 12-07-1995 12-07-1995 12-07-1995 28-08-1995 20-06-1999 22-08-1995 12-07-1995 26-09-1995 24-07-1995 10-01-1999 09-08-1995 07-09-1995
DE 19520275 A	05-12-1996	AU 703048 B AU 5900496 A BR 9608961 A CA 2222680 A CN 1191489 A CZ 9703825 A WO 9638165 A EP 0828506 A HU 9900346 A IL 118518 A JP 11506438 T NO 975516 A NZ 309073 A PL 323595 A SK 159997 A	11-03-1999 18-12-1996 29-06-1999 05-12-1996 26-08-1998 18-03-1998 05-12-1996 18-03-1998 28-06-1999 27-12-1998 08-06-1999 06-01-1998 23-12-1998 14-04-1998 08-07-1998
WO 9709331 A	13-03-1997	AU 6860296 A BR 9610514 A CA 2228632 A CN 1196056 A EP 0863907 A JP 11513361 T US 5776950 A	27-03-1997 30-03-1999 13-03-1997 14-10-1998 16-09-1998 16-11-1999 07-07-1998
EP 0718293 A	26-06-1996	AU 686222 B AU 7546394 A BR 9407711 A US 5646244 A CA 2171088 A CN 1133592 A WO 9507272 A NZ 271739 A	05-02-1998 27-03-1995 12-02-1997 08-07-1997 16-03-1995 16-10-1996 16-03-1995 25-09-1996
WO 9837088 A	27-08-1998	AU 6229898 A	09-09-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. November 2000 (23.11.2000)

KB-RP

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

Patent & Lizenzen WO 00/69425 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
38/15

A61K 31/495

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/04014

(22) Internationales Anmeldedatum:

4. Mai 2000 (04.05.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

19921887.0

12. Mai 1999 (12.05.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamper Str. 21, D-42657 Solingen (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:

15. März 2001

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ENDOPARASITICIDAL SYNERGISTIC COMBINATION CONTAINING CYCLIC DEPSIPEPTIDES AND PIPERAZINES

(54) Bezeichnung: ENDOPARASITIZIDE SYNERGISTISCHE KOMBINATION ENTHALTEND CYCLISCHEN DEPSIPEPTIDEN UND PIPERAZINEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of piperazines for potentiating the endoparasitocidal action of cyclic depsipeptides in endoparasitocidal agents. Said depsipeptides are comprised of amino acids and hydroxycarboxylic acids serving as ring structural elements and having 24 ring atoms. The invention also relates to agents of this type and to the use of piperazines and cyclic depsipeptides, said depsipeptides being comprised of amino acids and hydroxycarboxylic acids serving as ring structural elements and having 24 ring atoms, in order to produce endoparasitocidal agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Piperazinen zur Steigerung der endoparasitiziden Wirkung von cyclischen Depsipeptiden, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und mit 24 Ringatomen in endoparasitiziden Mitteln, solche Mittel und die Verwendung von Piperazinen und cyclischen Depsipeptiden, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und mit 24 Ringatomen zur Herstellung von endoparasitischen Mitteln.

WO 00/69425 A3

Le A 33 583

Y

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/EP 00/04014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61K38/

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, PAJ, EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. (1) ET AL: "The effect of the cyclic depsipeptide Bay 44-44 is synergistically enhanced by the GABA agonist piperazine - indicating a new neuropharmacological action." EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, (2000) VOL. 12, NO. SUPPLEMENT 11, PP. 43. PRINT. MEETING INFO.: MEETING OF THE FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES BRIGHTON, UK JUNE 24-28, 2000 , XP000964691 abstract --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2000

Date of mailing of the international search report

24/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/04014

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 275 (C-610), 23 June 1989 (1989-06-23) & JP 01 071865 A (NICHIBAI BOEKI KK; OTHERS: 01), 16 March 1989 (1989-03-16) abstract	1-10
E	EP 1 028 126 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO) 16 August 2000 (2000-08-16) claims 1,4 page 2	1-10
Y	ZA 8 402 571 A (MERCK & CO INC) 27 November 1985 (1985-11-27) page 4; claim 1; example 7	1-10
Y	US 5 589 503 A (MENCKE NORBERT ET AL) 31 December 1996 (1996-12-31) abstract; claim 1	1-10
Y	DE 195 20 275 A (BAYER AG) 5 December 1996 (1996-12-05) abstract; claim 1	1-10
Y,P	GEARY T G ET AL: "Frontiers in anthelmintic pharmacology." VETERINARY PARASITOLOGY, (1999 AUG 1) 84 (3-4) 275-95. REF: 98 , XP000961795 abstract page 287 -page 288	1-10
X	WO 97 09331 A (UPJOHN CO ; LEE BYUNG HYUN (US); DUTTON FRED E (US); MCWHORTER WILL) 13 March 1997 (1997-03-13) page 4, line 5-10 page 6, line 18-22; claims 1,35	1-10
A	EP 0 718 293 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 26 June 1996 (1996-06-26) abstract	1-10
A	WO 98 37088 A (BONSE GERHARD ; JESCHKE PETER (DE); BAYER AG (DE); HARDER ACHIM (DE) 27 August 1998 (1998-08-27) page 49 -page 57; claims 11,12	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Patent Application No

PCT/EP 00/04014

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 01071865 A	16-03-1989	NONE	
EP 1028126 A	16-08-2000	WO 0008047 A	17-02-2000
ZA 8402571 A	27-11-1985	NONE	
US 5589503 A	31-12-1996	DE 4400464 A	13-07-1995
		AU 685535 B	22-01-1998
		AU 8159294 A	20-07-1995
		CN 1121429 A	01-05-1996
		CZ 9500061 A	12-07-1995
		EP 0662326 A	12-07-1995
		FI 950091 A	12-07-1995
		HU 69180 A	28-08-1995
		IL 112285 A	20-06-1999
		JP 7223951 A	22-08-1995
		NO 950093 A	12-07-1995
		NZ 270300 A	26-09-1995
		PL 306709 A	24-07-1995
		RU 2124364 C	10-01-1999
		SK 3195 A	09-08-1995
		ZA 9500136 A	07-09-1995
DE 19520275 A	05-12-1996	AU 703048 B	11-03-1999
		AU 5900496 A	18-12-1996
		BR 9608961 A	29-06-1999
		CA 2222680 A	05-12-1996
		CN 1191489 A	26-08-1998
		CZ 9703825 A	18-03-1998
		WO 9638165 A	05-12-1996
		EP 0828506 A	18-03-1998
		HU 9900346 A	28-06-1999
		IL 118518 A	27-12-1998
		JP 11506438 T	08-06-1999
		NO 975516 A	06-01-1998
		NZ 309073 A	23-12-1998
		PL 323595 A	14-04-1998
		SK 159997 A	08-07-1998
WO 9709331 A	13-03-1997	AU 6860296 A	27-03-1997
		BR 9610514 A	30-03-1999
		CA 2228632 A	13-03-1997
		CN 1196056 A	14-10-1998
		EP 0863907 A	16-09-1998
		JP 11513361 T	16-11-1999
		US 5776950 A	07-07-1998
EP 0718293 A	26-06-1996	AU 686222 B	05-02-1998
		AU 7546394 A	27-03-1995
		BR 9407711 A	12-02-1997
		US 5646244 A	08-07-1997
		CA 2171088 A	16-03-1995
		CN 1133592 A	16-10-1996
		WO 9507272 A	16-03-1995
		NZ 271739 A	25-09-1996
WO 9837088 A	27-08-1998	AU 6229898 A	09-09-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04014

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/495 A61K38/13

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, PAJ, EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. (1) ET AL: "The effect of the cyclic depsipeptide Bay 44-44 is synergistically enhanced by the GABA agonist piperazine - indicating a new neuropharmacological action." EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, (2000) VOL. 12, NO. SUPPLEMENT 11, PP. 43. PRINT. MEETING INFO.: MEETING OF THE FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES BRIGHTON, UK JUNE 24-28, 2000 , XP000964691 Zusammenfassung --- -/-	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICHE GEGENSTÄNDE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 275 (C-610), 23. Juni 1989 (1989-06-23) & JP 01 071865 A (NICHIBAI BOEKI KK;OTHERS: 01), 16. März 1989 (1989-03-16) Zusammenfassung	1-10
E	EP 1 028 126 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO) 16. August 2000 (2000-08-16) Ansprüche 1,4 Seite 2	1-10
Y	ZA 8 402 571 A (MERCK & CO INC) 27. November 1985 (1985-11-27) Seite 4; Anspruch 1; Beispiel 7	1-10
Y	US 5 589 503 A (MENCKE NORBERT ET AL) 31. Dezember 1996 (1996-12-31) Zusammenfassung; Anspruch 1	1-10
Y	DE 195 20 275 A (BAYER AG) 5. Dezember 1996 (1996-12-05) Zusammenfassung; Anspruch 1	1-10
Y,P	GEARY T G ET AL: "Frontiers in anthelmintic pharmacology." VETERINARY PARASITOLOGY, (1999 AUG 1) 84 (3-4) 275-95. REF: 98 , XP000961795 Zusammenfassung Seite 287 -Seite 288	1-10
X	WO 97 09331 A (UPJOHN CO ;LEE BYUNG HYUN (US); DUTTON FRED E (US); MCWHORTER WILL) 13. März 1997 (1997-03-13) Seite 4, Zeile 5-10 Seite 6, Zeile 18-22; Ansprüche 1,35	1-10
A	EP 0 718 293 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 26. Juni 1996 (1996-06-26) Zusammenfassung	1-10
A	WO 98 37088 A (BONSE GERHARD ;JESCHKE PETER (DE); BAYER AG (DE); HARDER ACHIM (DE) 27. August 1998 (1998-08-27) Seite 49 -Seite 57; Ansprüche 11,12	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP-90/04014

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 01071865	A	16-03-1989	KEINE		
EP 1028126	A	16-08-2000	WO	0008047 A	17-02-2000
ZA 8402571	A	27-11-1985	KEINE		
US 5589503	A	31-12-1996	DE	4400464 A	13-07-1995
			AU	685535 B	22-01-1998
			AU	8159294 A	20-07-1995
			CN	1121429 A	01-05-1996
			CZ	9500061 A	12-07-1995
			EP	0662326 A	12-07-1995
			FI	950091 A	12-07-1995
			HU	69180 A	28-08-1995
			IL	112285 A	20-06-1999
			JP	7223951 A	22-08-1995
			NO	950093 A	12-07-1995
			NZ	270300 A	26-09-1995
			PL	306709 A	24-07-1995
			RU	2124364 C	10-01-1999
			SK	3195 A	09-08-1995
			ZA	9500136 A	07-09-1995
DE 19520275	A	05-12-1996	AU	703048 B	11-03-1999
			AU	5900496 A	18-12-1996
			BR	9608961 A	29-06-1999
			CA	2222680 A	05-12-1996
			CN	1191489 A	26-08-1998
			CZ	9703825 A	18-03-1998
			WO	9638165 A	05-12-1996
			EP	0828506 A	18-03-1998
			HU	9900346 A	28-06-1999
			IL	118518 A	27-12-1998
			JP	11506438 T	08-06-1999
			NO	975516 A	06-01-1998
			NZ	309073 A	23-12-1998
			PL	323595 A	14-04-1998
			SK	159997 A	08-07-1998
WO 9709331	A	13-03-1997	AU	6860296 A	27-03-1997
			BR	9610514 A	30-03-1999
			CA	2228632 A	13-03-1997
			CN	1196056 A	14-10-1998
			EP	0863907 A	16-09-1998
			JP	11513361 T	16-11-1999
			US	5776950 A	07-07-1998
EP 0718293	A	26-06-1996	AU	686222 B	05-02-1998
			AU	7546394 A	27-03-1995
			BR	9407711 A	12-02-1997
			US	5646244 A	08-07-1997
			CA	2171088 A	16-03-1995
			CN	1133592 A	16-10-1996
			WO	9507272 A	16-03-1995
			NZ	271739 A	25-09-1996
WO 9837088	A	27-08-1998	AU	6229898 A	09-09-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 31/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/69425</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. November 2000 (23.11.00) not. sk</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04014</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 2000 (04.05.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 19921887.0 12. Mai 1999 (12.05.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamper Str. 21, D-42657 Solingen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESellschaft; D-51368 Leverkusen (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </div> </div>		
<p>(54) Title: ENDOPARASITICIDAL AGENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: ENDOPARASITIZIDE MITTEL</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the use of piperazines for potentiating the endoparasitocidal action of cyclic depsipeptides in endoparasitocidal agents. Said depsipeptides are comprised of amino acids and hydroxycarboxylic acids serving as ring structural elements and having 24 ring atoms. The invention also relates to agents of this type and to the use of piperazines and cyclic depsipeptides, said depsipeptides being comprised of amino acids and hydroxycarboxylic acids serving as ring structural elements and having 24 ring atoms, in order to produce endoparasitocidal agents.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Piperazinen zur Steigerung der endoparasitiziden Wirkung von cyclischen Depsipeptiden, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und mit 24 Ringatomen in endoparasitiziden Mitteln, solche Mittel und die Verwendung von Piperazinen und cyclischen Depsipeptiden, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und mit 24 Ringatomen zur Herstellung von endoparasitischen Mitteln.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CN	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Endoparasitizide Mittel

5 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Piperazinen zur Steigerung der endoparasitiziden Wirkung von cyclischen Depsipeptiden in endoparasitiziden Mitteln.

10 Piperazine und ihre Wirkung gegen Endoparasiten sind allgemein bekannt. (Mehlhorn et al., Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, (1995), Mehlhorn et al., Diagnostik und Therapie der Parasitosen von Haus-, Nutz- und Heimtieren, 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, (1993).)

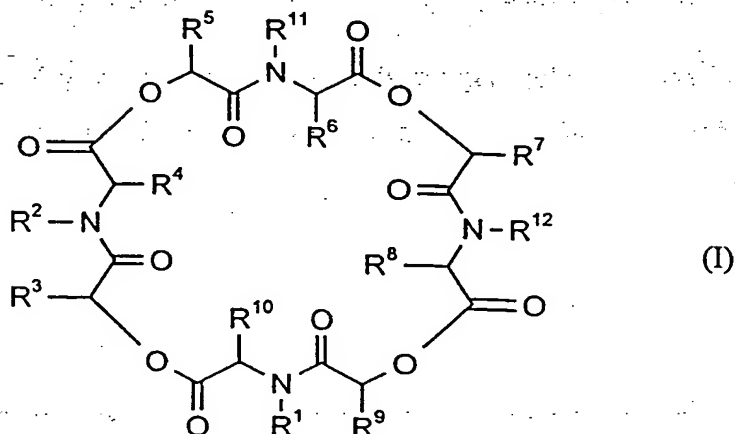
15 Ein cyclisches Depsipeptid PF 1022 und seine Wirkung gegen Endoparasiten ist bekannt aus EP-OS 382 173.

Weitere cyclische Depsipeptide und ihre endoparasitizide Wirkung sind Gegenstand von EP-OS 0 626 375, EP-OS 0 626 376 und WO 93/25543.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Piperazinen zur Steigerung der endoparasitiziden Wirkung von cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und 24 Ringatomen.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner endoparasitizide Mittel, die Piperazine zusammen mit cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und 24 Ringatomen enthalten.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Verwendung von Piperazinen zusammen mit cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und 24 Ringatomen zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.



5

R³, R⁵, R⁷, R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₈-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁₋₄-

Alkoxy, Carboxy, $(-\text{COH})$, Carboxamid, $(-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2)$, Imidazolyl, Indolyl,

Guanidino, -SH oder C₁₋₄-Alkylthio substituiert sein kann und ferner für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy substituiert sein können, steht,

R⁴, R⁶, R⁸, R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C₁₋₄-Alkylthio substituiert sein können, sowie für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy substituiert sein können, stehen

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I) eingesetzt, in welcher

5 R^1, R^2, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-, s-, t-Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, C_{1-4} -Alkyl, OH, C_{1-4} -Alkoxy, sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können und

10 R^3 bis R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben.

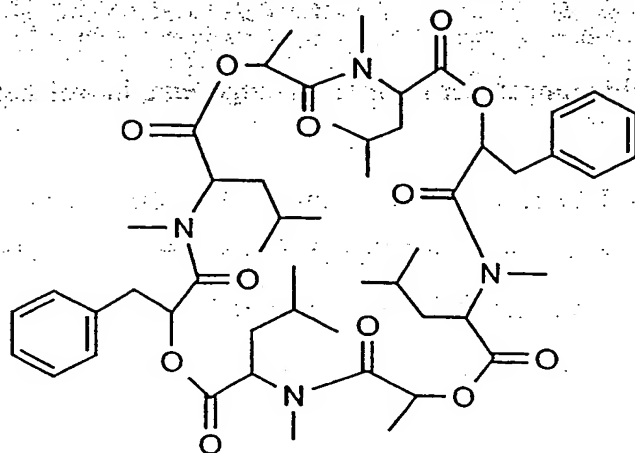
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

15 R^1, R^2, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

20 R^3, R^5, R^7, R^9 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-, s-, t-Butyl, die gegebenenfalls durch C_{1-4} -Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder C_{1-4} -Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, ferner für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen, die gegebenenfalls durch Halogen insbesondere Chlor substituiert sein können und

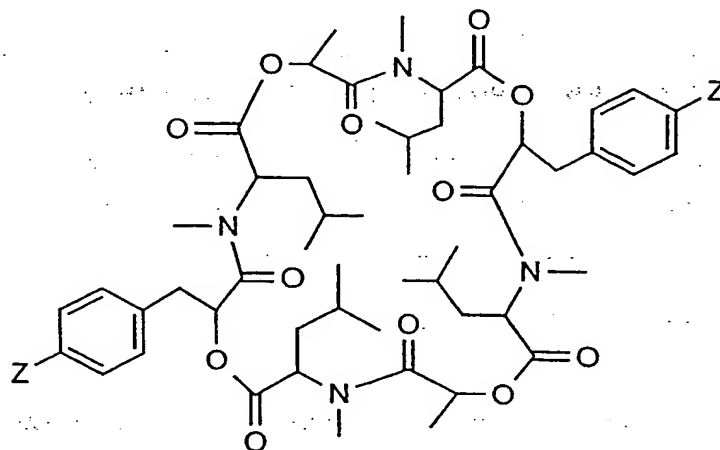
25 R^4, R^6, R^8, R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl, Methylthio, Ethylthio substituiert sein können sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl stehen.

30 Weiterhin sei als 24 ringgliedriges Depsipeptid die aus EP-OS 382 173 bekannte Verbindung PF 1022 der folgenden Formel genannt:



Außerdem seien als Depsipeptide die aus der PCT-Anmeldung WO 93/19053
 5 bekannten Verbindungen genannt.

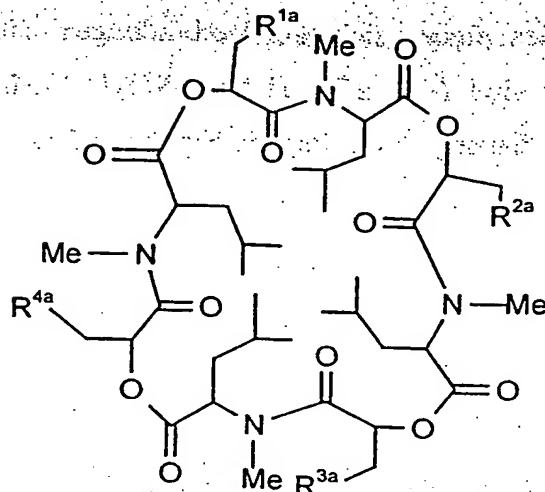
Insbesondere seien aus PCT-Anmeldung WO 93/19053 die Verbindungen der
 folgenden Formel genannt:



10 in welcher

Z für Morpholinyl, Nitro, Amino, Mono- oder Dimethylamino steht, besonders
 hervorgehoben für Morpholinyl.

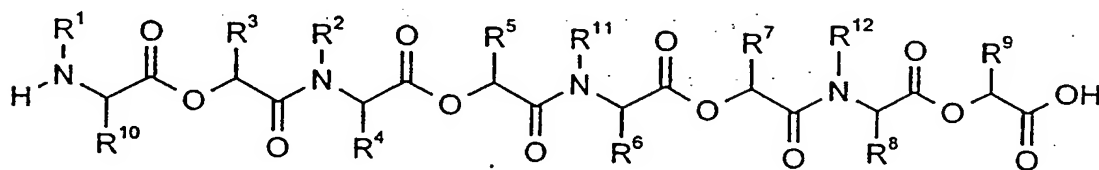
15 Außerdem seien Verbindungen der folgenden Formel genannt:



in welcher

- 5 R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl oder Aryl, insbesondere Phenyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, C_1 - C_{10} -Alkoxy oder Halogen.

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man offenkettige Octadepsipeptide der Formel (II)



(II)

- 15 in welcher

R^1 bis R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes cyclisiert.

Als Kupplungsreagenzien eignen sich alle Verbindungen, die zur Knüpfung einer Amidbindung geeignet sind (vgl. z.B.: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis 2nd ed. (Wiley / Sons, New York 1976).

Vorzugsweise kommen folgende Reagenzien und Methoden in Frage: Aktivestermethode mit Pentafluorphenol (Pfp), N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, Kupplung mit Carbodiimiden, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid (Ebc) sowie die gemischte Anhydrid-Methode oder die Kupplung mit Phosphoniumreagenzien, wie Benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylaminophosphonium)-hexafluorophosphat (BOP), Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl), oder mit Phosphonsäureesterreagentien, wie Cyanphosphonsäurediethylester (DEPC) und Diphenylphospharylazid (DPPA).

Besonders bevorzugt ist die Kupplung mit Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl) und N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt).

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von 0 - 150°C, bevorzugt bei 20 bis 100°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

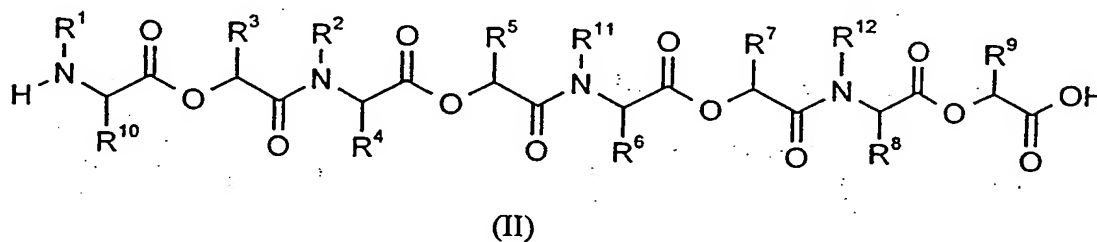
Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril,

darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

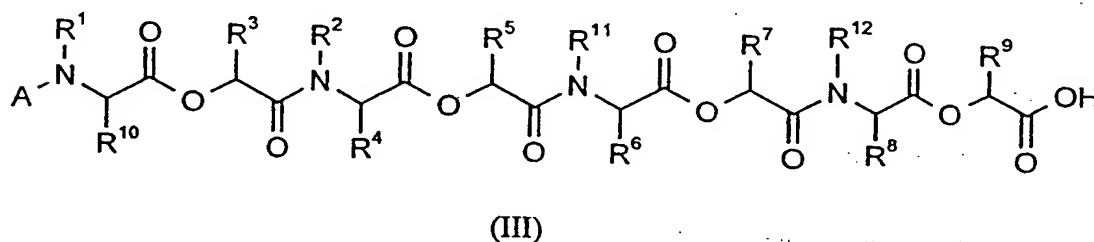
- 5 Die Verbindungen der Formeln (II) und die Kupplungsreagenzien werden im Verhältnis 1:1 bis 1:1,5 zueinander eingesetzt. Bevorzugt ist ein etwa äquimolares Verhältnis.

- 10 Nach erfolgter Umsetzung wird das Verdünnungsmittel abdestilliert und die Verbindungen der Formel (I) in üblicher Weise, z.B. chromatographisch, gereinigt.

Die offenkettigen Octadepsipeptide der Formel (II)



in welcher die Reste die oben angegebenen Bedeutungen haben werden erhalten, indem man Verbindungen der Formel (III)



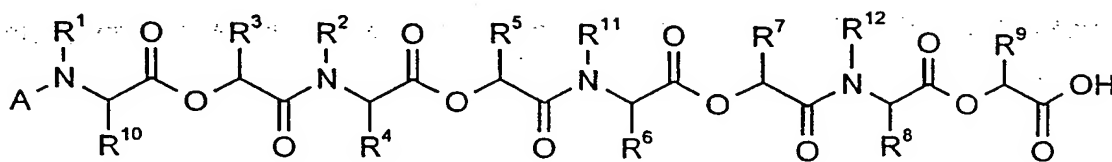
- 25 in welcher

A für Benzyl und

R¹ bis R¹² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und eines Katalysators hydrogenolysiert.

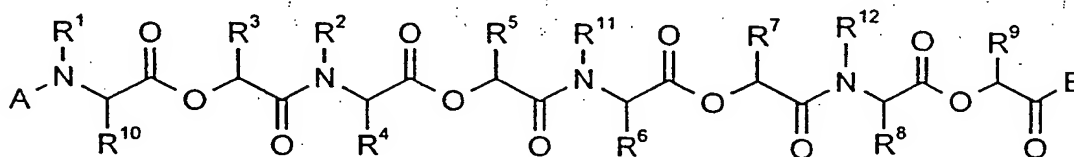
Die Verbindungen der Formel (III)



(III)

in welcher die Reste die oben angegebene Bedeutung haben, werden erhalten, indem

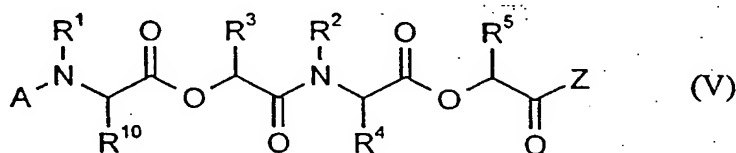
man Verbindungen der Formel (IV)



(IV)

in welcher die Reste A und R¹ bis R¹² die oben angegebene Bedeutung haben und B für t-Butoxy steht, hydrolysiert.

Verbindungen der Formel (IV) sowie deren Stereoisomere, werden erhalten, indem man Tetradepsipeptide der Formel (V)



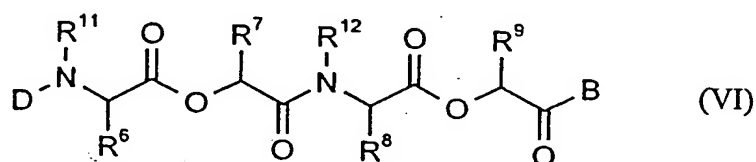
in welcher

A für Benzyl und

Z für OH steht sowie

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben

und Tetradepsipeptide der Formel (VI)



in welcher

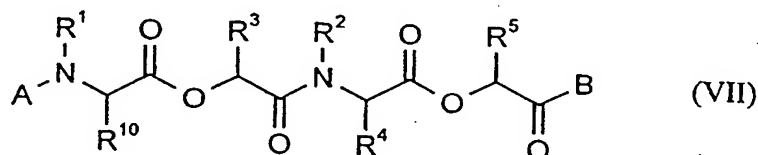
D für Wasserstoff und

B für tert.-Butoxy steht sowie

$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}$ und R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und eines Kupplungsreagenzen kondensiert.

Tetradepsipeptide der Formel (V) werden erhalten, indem man Tetradepsipeptide der Formel (VII)



in welcher

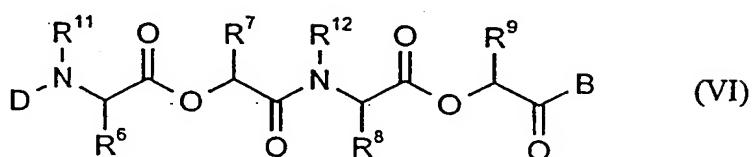
A für Benzyl und

B für tert.-Butoxy steht sowie

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und einer Protonensäure verseift.

Tetradepsipeptide der Formel (VI)

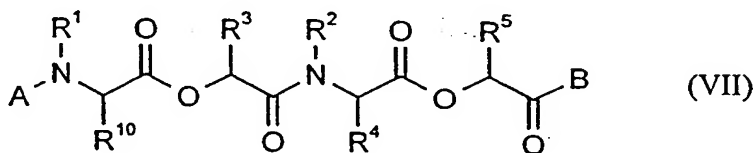


10 in welcher

D für Wasserstoff und

B für tert.-Butoxy steht und die übrigen Reste die oben angegebene Bedeutung
15 haben,

werden erhalten, indem man Tetradepsipeptide der Formel (VII)



20 in welcher

A für Benzyl und

B für tert.-Butoxy steht sowie

25

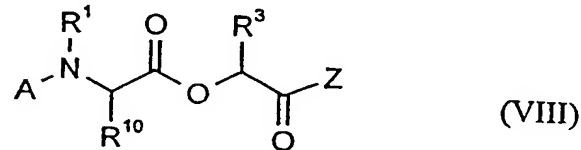
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und eines Katalysators hydrogenolysiert.

Tetradepsipeptide der Formel (VII) werden erhalten, indem man Didepsipeptide der

5

Formel (VIII)



in welcher

10

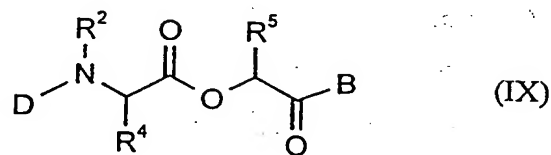
A für Benzyl und

Z für OH steht sowie

R¹, R³ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung besitzen und

15

Didepsipeptide der Formel (IX)



in welcher

20

D für Wasserstoff und

B für tert.-Butoxy steht sowie

25

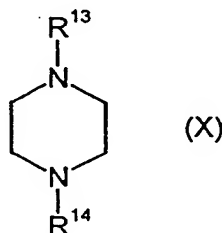
R², R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem Verdünnungsmittel in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes kondensiert.

Die aus WO 93/19 053 bzw. aus EP-OS 382 173 bekannten Depsipeptide können nach den dort beschriebenen Methoden enthalten werden.

5

Zu den Piperazinen gehören alle Verbindungen der Formel (X)



in welcher

10

R^{13} und R^{14}

unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl sowie $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ stehen, in welchen

15

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl stehen.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (X) in welcher

R^{13} und R^{14}

unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ sowie $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ stehen, in welchen

25

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl stehen.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (X) in welcher

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 -Cycloalkyl sowie $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ stehen, in welchen

10

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_6 -Cycloalkyl stehen.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (X) in welcher

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Haloalkyl mit 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen aus der Reihe F, Cl, oder Br, C_6 -Cycloalkyl sowie $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ stehen, in welchen

20

25

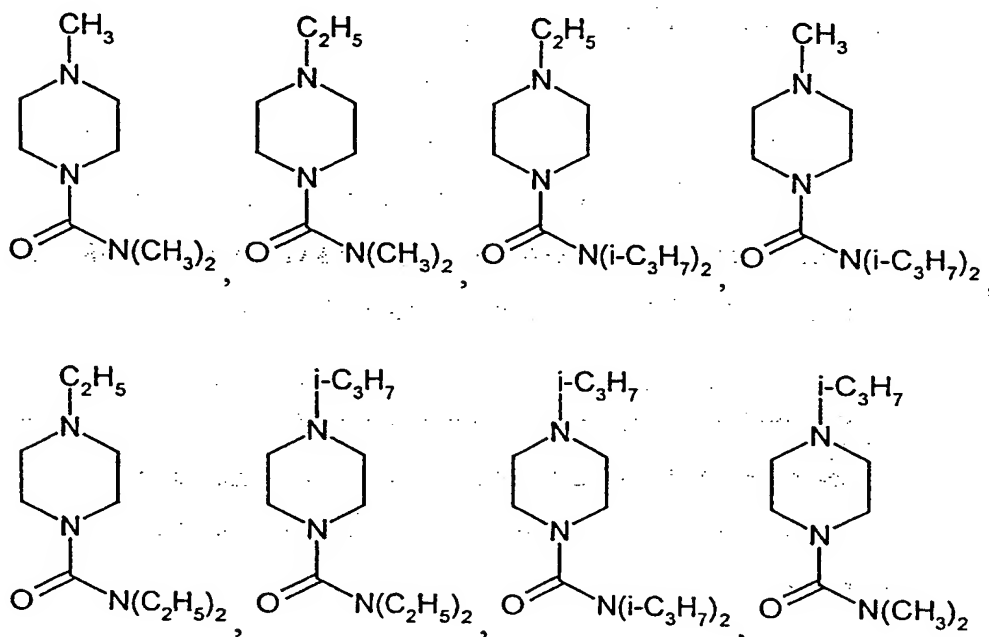
R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_6 -Cycloalkyl stehen.

30

Beispielhaft, aber nicht einschränkend seien die folgenden Verbindungen genannt:

Piperazin, Diethylcarbamazin, N,N'-Dimethylpiperazin, N-Methylpiperazin, N,N'-Diethylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-Ethyl-N'-methylpiperazin, N,N'-Dipropylpiperazin, N-Propylpiperazin, N-Ethyl-N'-propylpiperazin, N-Methyl-N'-propylpiperazin, N-Cyclohexylpiperazin, N,N'-Dicyclohexylpiperazin,

5



10

speziell hervorgehoben seien dabei Piperazin und Diethylcarbamazin.

15

Die Piperazine sind allgemein bekannte organische Verbindungen und sind kommerziell erhältlich oder können nach bekannten Methoden erhalten werden. (Mehlhorn et al. Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen 2. Auflage, Gustav Fischer (1995), Mehlhorn et al. Diagnostik und Therapie der Parasitosen von Haus-, Nutz- und Heimtieren, 2. Auflage Gustav Fischer (1993)).

20

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen

Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllbothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austroilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

5

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyliodropharynx spp., Poteriostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp.,
10 Bunostomum spp.,

Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostomum spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongylus spp.,
15 Parelaphostongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp., Cylicocyclus spp., Cateostomum spp., Cylicodontophorus spp..

20

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp..

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp.,
25 Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

30

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp..

5 Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

10 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Strauße, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

15 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

20 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffmischungen erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

25 Die enterale Anwendung der Wirkstoffmischungen geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on und spot-on). Die parenterale Anwendung ge-

30

schieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

5

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

10

Emulsionen und Suspension zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen bei denen die Wirkstoffmischung in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

15

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffmischungshaltige Formkörper.

20

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem die Wirkstoffmischung in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden.

25

Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

30

Die Wirkstoffmischung lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

5 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung der Wirkstoffmischung im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

10 Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

15 Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

20 Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulose-derivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

25 Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden
30 die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

5 Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem die Wirkstoffmischung in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel

10 Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenyl-ethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykol-mono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder
15 aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

20 Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure,
25 Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Poly-
30 mere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

5 Sie werden hergestellt, indem man die Wirkstoffmischung entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositäts-
erhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

10 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C_8 ,
15 C_{12} oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C_8/C_{10} -Fettsäuren.

20 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolphelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{16} - C_{18} , Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäure-
25 ethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

30 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

5

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

10

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

15

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

20

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

25

Die Wirkstoffmischungen können in den Zubereitungen auch in Mischung mit weiteren Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Pyrantel.

30

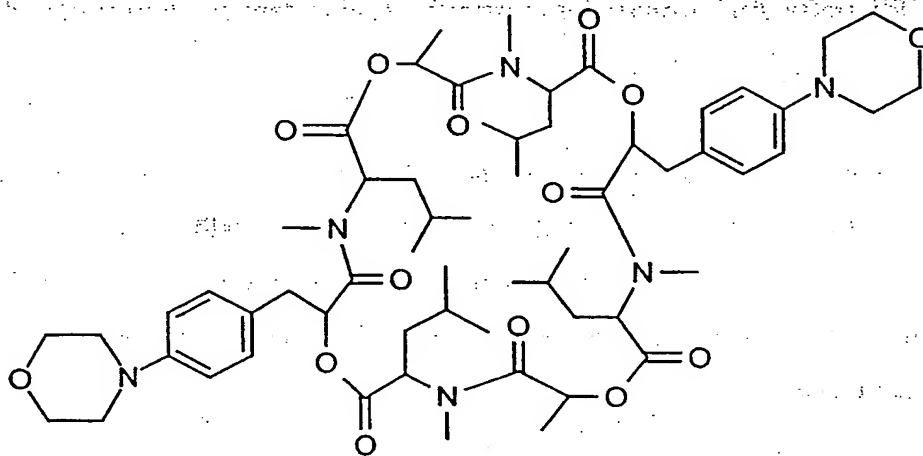
Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffmischungen in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1-10 Gewichtsprozent.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffmischungen in Konzentrationen von 0,5-90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gewichtsprozent.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen der erfindungsgemäßen Mischung von etwa 10 bis etwa 100 mg Wirkstoffmischung je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bevorzugt sind 10 bis 50 mg Wirkstoffmischung je kg Körpergewicht.

In den Mitteln wird im allgemeinen ein Gewichtsverhältnis von Piperazin zu Depsipeptid wie 50:1 bis 1000:1, bevorzugt 100:1 bis 1000:1, ganz besonders bevorzugt 250:1 bis 1000:1, insbesondere 250:1 und 1000:1, eingehalten.

In den biologischen Beispielen wurde als "Depsipeptid I" die Verbindung der Formel



bekannt aus WO 93/19 053, eingesetzt.

Die Durchführung der biologischen Tests erfolgte entsprechend den bekannten Verfahren (Plant et. al. Pesticide Science, 1996, 48, S. 351 ff.).

Biologische BeispieleTabelle 1

- 5 Synergistischer Effekt von Piperazin und Depsipeptid I gegen *Trichinella spiralis* in vitro

	Konzentration (µg/ml)	Wirkung
Piperazin	1000	0-1
	500	0
Depsipeptid I	0,01	0-1
	0,001	0
Piperazin/Depsipeptid I	1000/0,01	1-2
Piperazin/Depsipeptid I	500/0,01	1-2

0 = keine Wirkung; 1 = schwache Wirkung; 2 = gute Wirkung

10

Tabelle 2

Synergistischer Effekt von Piperazin und Depsipeptid I gegen Nematoden der Maus

Heterakis spumosa	Dosis (mg/kg)	Wirkung	Nematospir- oides dibius	Dosis (mg/kg)	Wirkung
Piperazin	4 x 250	1	Piperazin	2 x 2000	2
	4 x 100	0		4 x 1000	1
Depsipeptid I	4 x 1	1	PF1022-221	4 x 1	2
	4 x 0,5	1		4 x 0,5	0-2
Piperazin/ Depsipeptid I	4 x 250/ 4 x 1	3	Piperazin/ PF1022-221	2 x 2000/ 4 x 1	2-3
Piperazin/ Depsipeptid I	4 x 100/ 4 x 1	2	Piperazin/ PF1022-221	4 x 1000/ 4 x 1	2-3

15

0 = Wurmreduktion <50 %; 1 = Wurmreduktion 50-75 %; 2 = Wurmreduktion 75-90 %; 3 = volle Wirkung, Wurmreduktion >90 %

Herstellungsbeispiele

Beispiele für die Herstellung der cyclischen Depsipeptide mit 24 Ringatomen:

5

1. Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

10

Zu einer Lösung der Verbindung der Formel II (0,104 mmol) und Hünig-Base (0,258 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde bei 0°C BOP-Cl (0,124 mmol) zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dieser Zeit wurden dieselben Mengen BOP-Cl und Base zugesetzt und weitere 24 h gerührt. Die Lösung wurde zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch mit dem Laufmittel Cyclohexan-Ethylacetat 2:1 gereinigt.

15

Es wurden Verbindungen der Formel (I) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben (Tabelle 3):

Tabelle 3

Nr.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}	FAB-MS m/z (%)
1	Et	Me	s-Bu	Bn	Bn	s-Bu	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Et	Et	
2	Propyl	"	"	"	"	"	"	"	"	"	Propyl	Propyl	
3	i-Propyl	"	"	"	"	"	"	"	"	"	i-Propyl	i-Propyl	
4	Me	Me	s-Bu	"	"	s-Bu	"	s-Bu	"	s-Bu	Me	Me	948 (82, (M+H) ⁺)
5	Me	Me	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	Me	Me	915 (100, (M+Na) ⁺) 893 (55, (M+H) ⁺)
6	Me	Me	Bn	Bn	"	Bn	"	Bn	"	Bn	Me	Me	1107 (100, (M+Na) ⁺) 1085 (8, (M+H) ⁺)
7	Me	Me	s-Bu	2-Cl-Bn	2-Cl-Bn	s-Bu	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	Me	Me	
8	Me	Me	"	2-Cl-Bn	2-Cl-Bn	"	"	"	3-Cl-Bn	"	Me	Me	
9	Me	Me	"	4-Cl-Bn	4-Cl-Bn	"	"	"	4-Cl-Bn	"	Me	Me	
10	Propyl	i-Propyl	"	"	-Bn	"	"	"	-Bn	"	Propyl	i-Propyl	

Me = Methyl

Et = Ethyl

Bu = Butyl

Pr = Propyl

Bn = Benzyl

Beispiele für die Herstellung der Verbindungen der Formel (II)

5 Eine Lösung eines offenkettigen Octadepsipeptides der Formel (III) (1,222 mmol) in Ethanol (50 ml) wurde in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 %; 200 mg) bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (ca. 2 h). Nach Abfiltrieren des Katalysators fiel reine Verbindung der Formel II an, die ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde.

10 Gemäß dieser Vorschrift wurden Verbindungen der Formel (II) erhalten, in welcher die Substituenten die Bedeutung gemäß Tabelle 4 haben.

Tabelle 4

Nr.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
11	Et	Et	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Et	Et
12	Propyl	Propyl	"	"	"	"	"	"	"	"	Propyl	Propyl
13	i-Propyl	i-Propyl	"	"	"	"	"	"	"	"	i-Propyl	i-Propyl
14	Me	Me	"	"	"	"	"	"	"	"	Me	Me
15	Me	Me	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	Me	Me
16	M4	Me	"	Bn	"	Bn	"	Bn	"	Bu	Me	Me
17	Me	Me	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	Me	Me
18	Me	Me	"	"	3-Cl-Bn	"	"	"	3-Cl-Bn	"	Me	Me
19	Me	Me	"	"	4-Cl-Bn	"	"	"	4-Cl-Bn	"	Me	Me
20	Propyl	i-Propyl	"	"	-Bn	"	"	"	-Bn	"	Propyl	i-Propyl

- 5 Me = Methyl
 Et = Ethyl
 s-Bu = s-Butyl
 Bn = Benzyl

Herstellung der Verbindungen der Formel (III)

5 In eine Lösung des tert.-Butylesters der Formel (IV) (1.609 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wurde bei 0°C 1,5 h HCl-Gas eingeleitet. Anschließend wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 12 h nachgerührt. Die Lösung wurde einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Analog wurden Verbindungen der Formel (III) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben (Tabelle 5):

10

Tabelle 5

Nr.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}	A
21	Et	Et	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Et	Et	Bn
22	Propyl	Propyl	"	"	"	"	"	"	"	"	Propyl	Propyl	"
23	i-Propyl	i-Propyl	"	"	"	"	"	"	"	"	i-Propyl	i-Propyl	"
24	Me	Me	"	"	"	"	"	"	"	"	Me	Me	"
25	Me	Me	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	Me	Me	"
26	M4	Me	"	Bn	"	Bn	"	Bn	"	Bn	Me	Me	"
27	Me	Me	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	Me	Me	"
28	Me	Me	"	"	2-Cl-Bn	"	"	"	3-Cl-Bn	"	Me	Me	"
29	Me	Me	"	"	4-Cl-Bn	"	"	"	4-Cl-Bn	"	Me	Me	"
30	Propyl	i-Propyl	"	"	-Bn	"	"	"	-Bn	"	Propyl	i-Propyl	"

Me = Methyl

Et = Ethyl

s-Bu = s-Butyl

Bn = Benzyl

Herstellung der Verbindungen der Formel (IV)

Zu einer Lösung der Tetradepsipeptide der Formel (VI) und (V) je (2.52 mmol), in Dichlormethan (15 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von Ethyldiisopropylamin (0,912 mmol) und BOP-Cl (0,438 mmol) zugegeben. Es wurde 1 h bei 0°C und 1,5 h bei Raumtemperatur nachgerührt, mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit wenig Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Laufmittel Cyclohexan-t-BuOMe = 2 : 1 gereinigt.

Herstellung der Verbindungen der Formel (V)

In eine Lösung des Tetradepsipeptids mit der Formel (VII) (2.848 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde bei 0°C HCl-Gas 2 h eingeleitet.

Anschließend wurde 8 h bei Raumtemperatur nachgerührt, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Herstellung der Verbindungen der Formel (VI)

Eine Lösung des Tetradepsipeptids mit der Formel (VII) (9.53 mmol) in Ethanol (37 ml) wurde mit Pd(OH)₂/C (20 %) (0,6 g) versetzt und ca. 3 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Laufmittel t-BuOMe-Cyclohexan-Ethanol = 1:1:0,5 getrennt.

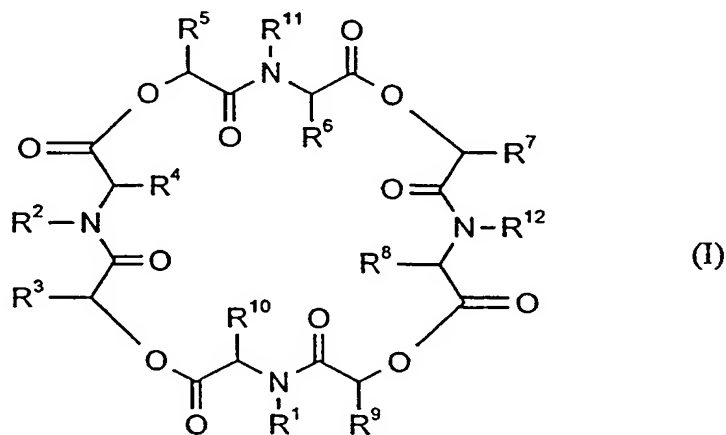
Herstellung der Verbindungen der Formel (VII)

Eine auf 0°C gekühlte Lösung des Didepsipeptids IX (22,9 mmol) und des Didepsipeptids VIIa (27,5 mmol) in Dichlormethan (80 ml) wurde mit Diisopropylethylamin (57,3 mmol) und BOP-Cl (29,8 mmol) versetzt, 1 h bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wurde die Lösung mit

Dichlormethan verdünnt, dreimal mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Laufmittel Cyclohexan-Ethylacetat = 15:1 getrennt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Piperazinen zur Steigerung der endoparasitiziden Wirkung von cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und mit 24 Ringatomen.
2. Endoparasitizide Mittel, die Piperazine zusammen mit cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und mit 24 Ringatomen enthalten.
3. Verwendung von Piperazinen zusammen mit cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und mit 24 Ringatomen zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.
4. Verwendung von Piperazinen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die cyclischen Depsipeptide der Formel (I)



in welcher

R^1 , R^2 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für C_{1-8} -Alkyl, C_{1-8} -Halogenalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

R^3 , R^5 , R^7 , R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy,

C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{array}$, Carboxamid, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{array}$,
Imidazolyl, Indolyl,

Guanidino, -SH oder C_{1-4} -Alkylthio substituiert sein kann und ferner für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy substituiert sein können, steht,

R^4 , R^6 , R^8 , R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges C_{1-5} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C_{1-4} -Alkylthio substituiert sein können, sowie für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy substituiert sein können, stehen

sowie deren optische Isomere und Racemate, entsprechen.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die cyclischen Depsipeptide der Formel (I) entsprechen, in welcher

R^1 , R^2 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-, s-, t-Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, C_{1-4} -Alkyl, OH, C_{1-4} -Alkoxy, sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können und

R^3 bis R^{10} die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung haben.

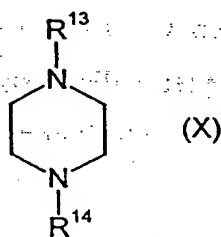
6. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die cyclischen Depsiptide der Formel (I) entsprechen, in welcher

R^1 , R^2 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

R^3 , R^5 , R^7 , R^9 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-, s-, t-Butyl, die gegebenenfalls durch C_{1-4} -Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder C_{1-4} -Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, ferner für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen, die gegebenenfalls durch Halogen insbesondere Chlor substituiert sein können und

R^4 , R^6 , R^8 , R^{10} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl, Methylthio, Ethylthio substituiert sein können sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl stehen.

7. Verwendung gemäß Ansprüchen 1 oder 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Piperazine der Formel (X) entsprechen,



in welcher

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl sowie $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ stehen, in welchen

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl stehen.

8. Verwendung gemäß Ansprüchen 1 oder 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Piperazine der Formel (X) entsprechen, in welcher

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ sowie $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ stehen, in welchen

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ stehen.

9. Verwendung gemäß Ansprüchen 1 oder 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Piperazine der Formel (X) entsprechen, in welcher

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_6\text{-Cycloalkyl}$ sowie $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$ stehen, in welchen

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder C_6 -Cycloalkyl stehen.

10. Mittel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die cyclischen Depsipeptide einer der in Ansprüchen 4 bis 6 genannten Definitionen entsprechen und/oder die Piperazine einer der in den Ansprüchen 7 bis 9 genannten Definitionen entsprechen.